Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universität Tübingen
Vorstand: Prof. Dr. Koch

Das Verhalten des Cholesterinspiegels im menschlichen Blutserum unter dem Einfluß von Vitamin A

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

einer

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von

Rudolf Schelling

aus Stuttgart

1938

Buchdruckerei Christian Gulde, Tübingen

Dekan: Professor Dr. Usadel.

Berichterstatter: Professor Dr. Bock.

Zum Druck genehmigt von der Medizinischen Fakultät Tübingen.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Im Rahmen von Untersuchungen über das Verhalten des Blut-Cholesterinspiegels beim Menschen, die unter den verschiedensten Bedingungen in der Medizinischen Klinik Tübingen in den letzten Jahren durchgeführt wurden, war die Aufgabe gestellt, die Beeinflussung des Cholesterin-Haushalts durch das Vitamin A zu untersuchen, bzw. die hierüber bereits in der Literatur bekannten Ergebnisse an Hand eigenen Materials zu überprüfen und durch Abwechslung bei den Versuchsanordnungen zu erweitern.

Auch interessierte die Frage, ob und inwieweit man einen Zusammenhang zwischen Vitamin A, Cholesteringehalt des Blutes und Immunität gegen Infektionskrankheiten annehmen kann.

Das Vitamin A, das erst in der Leber des tierischen, bzw. menschlichen Organismus aus den pflanzlichen Carotinen gebildet wird, kann als solches also nur aus tierischen Produkten gewonnen werden. Unsere Versuche wurden, wie die meisten ähnlichen, mit Vogan, einer Vitamin-A-Konzentration aus Fisch- und Rinderleber in öliger Lösung ausgeführt. Das Präparat wurde uns in freundlicher Weise von der Herstellungsfirma Bayer I. G. Farben. Leverkusen/Rh. zur Verfügung gestellt.

Da ähnliche Versuche gezeigt hatten, daß größere Mengen Vogan nötig sind, um befriedigende Erfolge zu erzielen, haben wir, abgesehen von geringeren Mengen bei den beiden ersten Versuchen, in allen weiteren Fällen 10 Tage lang täglich 5 ccm Vogan gegeben. Da die Versuche im Laufe der letzten 2 Jahre angestellt wurden und die Firma Bayer in letzter Zeit die Konzentration von Vogan erhöhte, waren wir gezwungen, mit zwei verschiedenen Vogankonzentraten zu arbeiten. Daraus ergibt sich, daß in Versuch 1—7 auf 1 ccm Vogan 40 000 IEH Vitamin A kamen und in Versuch 8—15 auf 1 ccm 120 000 IEH. Die Gesamtmengen an Einheiten sind jeweils auf den Kurven vermerkt. Dabei versteht man unter einer Internationalen Einheit (IEH) diejenige kleinste Gabe pro Tier, die bei wenigstens 8 von 10 A-Vitamin-frei ernährten Ratten täglich verabreicht, nach 35 Tagen Gewichtszunahmen von mindestens 15 g bewirkt und den Ausbruch der für Vitamin-A-Mangel charakteristischen Augenerkrankungen verhütet.

Trotz dieser beträchtlichen Mengen traten bei keiner der Versuchspersonen Erscheinungen von Ueberdosierung auf, wie dies bei Tieren schon beobachtet wurde, in Form von Abmagerung, Gewichtsabnahme, Durchfällen, Ikterus, Apathie, Verminderung des Hämoglobinwertes oder der roten Blutkörperchen, lokale Keratosen mit Neigung zu Papillomatosen, katarrhalischen Symptomen, Haarfollikelatrophie mit Haarausfall. (*Drigalsky 21 a; Strauß 59; Okana 44*).

Als Versuchspersonen, die wir aus den stationären Kranken der Medizinischen Klinik Tübingen auswählten, suchten wir solche Personen aus, deren Krankheitszustand und medikamentöse Behandlung unsere Versuche nicht beeinträchtigen konnten. So wurden von vornherein nur Leichtkranke genommen, deren Befunde keinerlei Leberschädigungen oder innersekretorische Störungen (insbesondere von Seiten der Schilddrüse) aufwiesen. Auch kamen bei diesen Versuchen keine akuten Infektionskrankheiten in Frage, da zunächst nur der rein physiologische Einfluß von Vitamin A auf den Cholesterinspiegel zu prüfen war.

Wir stellten 3 Versuchsreihen auf:

Die erste Versuchsreihe wurde bei normaler Krankenhauskost ausgeführt;

die 2. und 3. Versuchsreihe dagegen bei Cholesterinarmer Kost.

Durch neuere Versuche werden Tagesschwankungen im Cholesterinspiegel beim Menschen anerkannt *(Putchinsky 47)*, die beim gleichen Individuum ziemlich regelmäßig sind, unter verschiedenen Personen verglichen aber stärkere Unterschiede in Zeit und Höhe aufzeigen. *(Sperry 51 a.)*

Diese Schwankungen scheinen teils endogen innersekretorisch, teils exogen, durch Resorption von Nahrungscholesterin, bedingt zu sein. Während die ersteren nur schwer zu beeinflussen sind, ist es durch die Anordnung der 2. und 3. Versuchsreihe gelungen, letztere weitgehend auszuschalten. *Bürger* und *Habs (10)*, die viele Versuche über Resorption reichlicher Cholesterinmengen anstellten, zeigten, daß 4—6 Stunden nach der Nahrungsaufnahme die Resorption in vollem Gange ist, das Cholesterin im Blutserum seinen höchsten Wert erreicht hat und nach 8 Stunden wieder abfällt. *Schally (53)* beobachtete neuerdings an eigenen Versuchen, daß die Resorption beim Menschen nach 12 Stunden schon vollständig abgeschlossen ist und eine Erhöhung des Cholesterinspiegels im Blut nicht mehr nachgewiesen werden kann. — Zur Resorption des Cholesterins ist weiterhin das Vorhandensein einer genügenden Menge von Begleitfett (Lipoide, Neutralfett) nötig. *(Wendt 64 b; Bürger 9 a; Cook 14 a* und *14 b)*. Die Meinung, daß auch die Gegenwart von Gallensäuren unbedingt notwendig sei, wird von *Heinlein (29)* bestritten.

Aus Vergleichen mit Tierversuchen ergibt sich, daß die Resorption des Cholesterins beim Menschen am schnellsten, schneller noch als beim Fleischfresser verläuft. Am langsamsten verläuft sie beim Pflanzenfresser. — Es scheint weiter interessant, daß eine direkte Resorption der pflanzlichen Ergosterine und Phytosterine überhaupt bestritten wird. *(Heinlein 29; Schönheimer 57.)*

Aus all diesen Gründen wurde das zu den Cholesterinbestimmungen nötige Blut jeweils — nachdem der Patient seit 19 Uhr am Vor-

abend nichts mehr gegessen hatte — um 9 Uhr früh in nüchternem Zustand abgenommen und den Versuchspersonen der 2. und 3. Versuchsreihe nur Cholesterin-arme Kost verabreicht, d. h. im wesentlichen Rohkost ohne Cholesterin-haltige Zugaben, wie Milch, Eigelb, tierische Fette, Majonnaise usw. Besonders reichlich wurden Gemüse, Schwarzbrot, Bananen, Apfelbrei, Kartoffeln und an Stelle von tierischen Fetten pflanzliche Öele gegeben.

Diese Ernährungsweise ermöglichte zugleich auch die Frage der Cholesterin-Synthese des menschlichen Körpers anzuschneiden, soweit sie sich am Serum-Cholesterinspiegel beurteilen läßt.

Bei der Cholesterin-Bestimmung verfuhren wir nach der Methode von *Autenrieth* und *Funk (2)*. mit den für das Zeiß'sche Stufenphotometer von *Bohn* und *Bickenbach (4)* bearbeiteten Modifikationen. Diese Methode fundiert auf der *Liebermann*'schen Cholesterin-Farbreaktion. — Wir wissen, daß diese Methode vielfach abgelehnt wird *(Mühlbeck 43)*. Für unsere Versuche genügte aber diese kolorimetrisch genaueste Bestimmungsart vollkommen, da wir nur die relativen Schwankungen des Cholesterinspiegels beobachten wollten und die jeweiligen absoluten Werte weniger ins Gewicht fielen, die nach den genauer arbeitenden, aber viel umständlicheren gravimetrischen Methoden der Digitoninfällung nach *Windaus* jeweils im Verhältnis etwas tiefer liegen mögen.

Unsere Bestimmung betraf das Gesamt-Cholesterin im Serum, wobei zu beachten ist, daß das Verhältnis von freiem zu gebundenem Cholesterin (Cholesterinester) physiologisch immer ein ungefähr konstantes ist, das aber von einzelnen Autoren, wahrscheinlich wieder auf Grund verschiedener Bestimmungsarten verschieden angegeben wird. *(Bürger 9 b; Hurxthal 31; Sperry 51 b;)*. Nach *Lasch (35)* wird bei einer durch Vitamin A verursachten Hypercholesterinämie dieses Verhältnis zu Gunsten der Cholesterinester gering verschoben.

Machen wir uns die Einteilung von *Schally* zu eigen, der das Cholesterin im menschlichen Körper in das zunächst fest in der chemisch-physikalischen Struktur aller Zellen (besonders auch in den Zellen des Nervensystems und der Haut) verankerte Bausteincholesterin und das dem allgemeinen Stoffwechsel viel stärker ausgesetzte, labilere Stoffwechsel-Cholesterin (in Depots, bei Resorption und Regulation vorkommend) aufteilt, so können unsere Untersuchungen nur das Stoffwechselcholesterin erfassen.

Im einzelnen wurden die Versuche wie folgt durchgeführt: Die nüchtern abgenommenen 8—10 ccm Blut wurden sofort 5 Minuten lang zentrifugiert und 2 ccm des klaren Serums in einem Erlenmeyer-Kolben mit 20 ccm einer 25%igen Kalilauge 3 Stunden lang in einem kochenden Wasserbad erhitzt. Nach Abkühlung wurde der nicht verdampfte Rückstand mit 15—20 ccm Chloroform in einem Schütteltrichter 5 Minuten lang geschüttelt, und der Chloroformextract, der sich als unterste Schicht absetzte, abgelassen. Diese Chloroformextraction wurde noch 3 mal in derselben Weise wiederholt. Zu den in einem zweiten Kolben aufgefangenen 4 Chloroformextracten wurden 10 g Natrium

sulfuricum siccum zugegeben und dann das Ganze filtriert. Auf diese Weise wurde der letzte Rest von Wasser entzogen und die nunmehr vollkommen klare Lösung in einem 100 ccm Meßkolben bis zur Marke 100 mit Chloroform aufgefüllt. — Von dieser Chloroformlösung wurden 10 ccm in einem mit einem Glasstöpsel abdichtbaren Kolben von 50 ccm Fassungsvermögen gebracht, zusammen mit 3,8 ccm Essigsäure-Anhydrid und 0,2 ccm konzentrierter Schwefelsäure. Diese Mischung brachte man genau 15 Minuten in einem auf 35—38° C erwärmten Wasserbad in eine Dunkelkammer (Brutschrank). Nach dieser Zeit hatte die Lösung ihr Farbmaximum erreicht und entsprechend dem jeweiligen Cholesteringehalt eine mehr oder weniger tiefgrüne Farbe erhalten und wurde nun mit dem Zeiß'schen Stufenphotometer bei Cuvetten von 30 mm Schichtdicke und dem Filter S 61 gegen destilliertes Wasser gemessen. Es wurde dann im Verlauf einiger Minuten durch Ablesen, Seitenvergleich und Errechnung der jeweiligen Werte aus den Tabellen solange gemessen, bis die Messungen wieder geringere Cholesterinwerte ergaben. Der jeweils höchst errechnete Gehalt an Cholesterin wurde als Cholesterin-Wert in die angelegten Kurven eingetragen.

Nach einiger Uebung kann man mit dieser Methode sehr genaue Ergebnisse erhalten, viel genauere, als die seitherigen Messungen mit der Vergleichsflüssigkeit im verschiebbaren Keil ergaben. Auch wurden in Zweifelsfällen und an kritischen Tagen außerdem Kontrollversuche durchgeführt.

Die Ergebnisse unserer Versuche sind kurz folgende:

1. Versuchsreihe: Kurve 1—5: Vogan bei normaler Krankenhauskost in Mengen von 35, 40 und 50 ccm im Verlauf von 10 Tagen (1 ccm = 40 000 IEH, frühere Vogankonzentration).

Dabei zeigen alle Kurven einen Anstieg des Cholesterinspiegels. Die Kurven 1 und 2 bei geringeren Vogandosen erreichen nur eine Steigerung um 32,9 bzw. 27,7 mg % Cholesterin und die Kurven 3—5 bei Gesamt-Vogandosen von 50 ccm im Verlauf von 10 Tagen um 39,7, 37,8 bzw. 53,6 mg % Cholesterin. Der Anstieg beginnt schon nach 4—5 Tagen und erreicht seinen Höhepunkt am 10. Tag der Vogangaben, bzw. einen Tag später, um dann wieder gegen den Normal-Cholesterinspiegel und Ausgangswert abzufallen.

2. Versuchsreihe: Kurve 6 und 7: plötzlicher Uebergang von normaler Krankenhauskost zu Cholesterin-armer Kost bei gleichzeitigen Vogangaben von täglich 5 ccm bis zur Gesamtmenge von 50 ccm (1 ccm = 40 000 IEH, frühere Vogankonzentration).

Während bei Kurve 6 die Cholesterin-Werte bis zum 11. Tag nach Beginn der Vogangaben um 23,6 mg % Cholesterin fallen und erst dann eine geringe Tendenz zum Anstieg festzustellen ist, ist dieser Abfall bei Kurve 7 nach anfänglichen Schwankungen bedeutend geringer (10,4 mg % Cholesterin), zeigt aber dann auch deutlich die Tendenz zum Anstieg.

3. Versuchsreihe: Kurve 8—15: nach 9 Tagen Cholesterin-armer Kost 10 Tage lang 5 ccm Vogan bei weiterer Cholesterin-armer Kost (1 ccm = 120 000 IEH, neue Vogankonzentration).

Bei dieser wichtigsten Versuchsreihe ergaben die Kurven 8—14 in ihren Schwankungen im großen Ganzen das gleiche Bild. Nach

anfänglichem allmählichem Sinken auf zwischen 6,6 und 27,3 mg % Cholesterin tiefer liegende Cholesterinwerte (Kurve 8 und 10) und nach einer gewissen Zeit der Latenz auf diesem Niveau, setzt bald nach den ersten Tagen der Vogangaben eine rapide Steigerung der Cholesterinwerte ein, die die Ausgangs- und Normalwerte von 12,9 mg % Cholesterin beim geringsten Unterschied in Kurve 14, bis zu 52,5 mg % Cholesterin beim größten Unterschied in Kurve 11 übersteigen. Werden gar die tiefsten Cholesterinwerte, die nach Verabreichung der Cholesterinarmen Kost erreicht worden sind, als Vergleichswerte zum Kurvenhöhepunkt herangezogen, so ergibt sich eine Steigerung des Cholesterinspiegels von 23,8 mg % Cholesterin beim geringsten Ausschlag in Kurve 14, bis zu 70,4 mg % Cholesterin beim stärksten Ausschlag in Kurve 11.

Eine Ausnahme bildet lediglich die Kurve 15, bei der trotz Vogangaben vom 10. Tag ab, nach anfänglichen Schwankungen die Cholesterinwerte stark abfallen, bis zum Gesamtsturz von 50,3 mg % Cholesterin, der am 14. Tag nach Beginn der Vogangaben erreicht ist.

Zum leichteren Verständnis der Kurven wurden die Ausmaße der verschiedenen Schwankungen an den Kurven 1—14 unter den Buchstaben a, b, c auf die Kurven vermerkt. Dabei bedeuten:

a = die Steigerung des Cholesterinspiegels in mg % Cholesterin vom Ausgangswert unter normalen Verhältnissen bis zum höchst erreichten Wert unter Vogangaben.

b = der Sturz des Cholesterinspiegels in mg % Cholesterin, vom normalen Ausgangswert bis zum tiefsten Punkt bei cholesterin-armer Kost mit und ohne Vogan.

c = die Gesamtdifferenz in mg % Cholesterin, die bei den Kurven 8—13 zwischen dem durch cholesterin-arme Kost ohne Vogangaben erreichten tiefsten Punkt und dem nachher mit Vogangaben erreichten höchsten Punkt des Cholesterinspiegels entsteht.

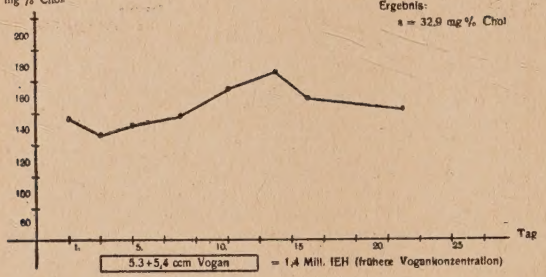
I.

A. Kn. (61 jähr. Mann) Beginnende Tabes

angelegt im März

Ergebnis:

a = 32,9 mg % Chol



5,3 + 5,4 ccm Vogan = 1,4 Mill. IEH (frühere Vogankonzentration)

Normale Kost + Vogan

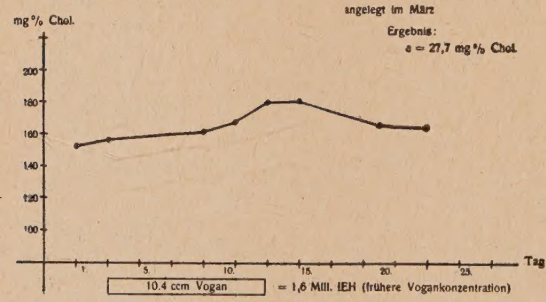
II.

J. Ku. (31 jähr Frau) Polyarthritis chron

angelegt im März

Ergebnis:

a = 27,7 mg % Chol



10.4 ccm Vogan = 1,6 Mill. IEH (frühere Vogankonzentration)

Normaler Krankenhauskost + Vogan

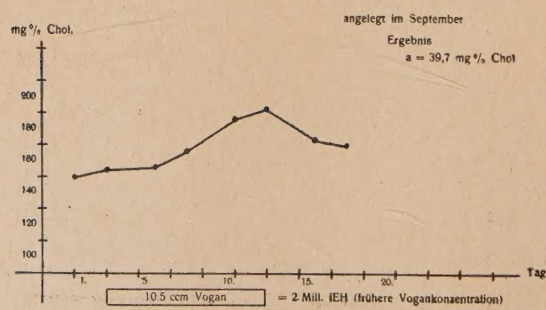
III.

L. Kn. (16 jähr Frau) Vitium cordis

angelegt im September

Ergebnis

a = 39,7 mg % Chol

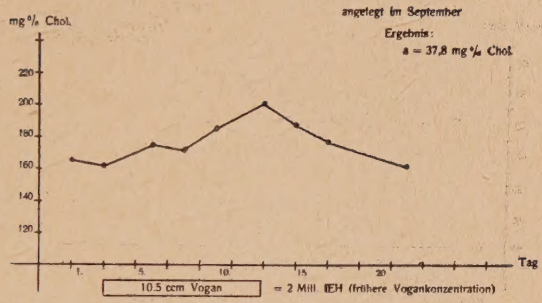


10.5 ccm Vogan = 2 Mill. IEH (frühere Vogankonzentration)

Normale Krankenhauskost + Vogan

IV.

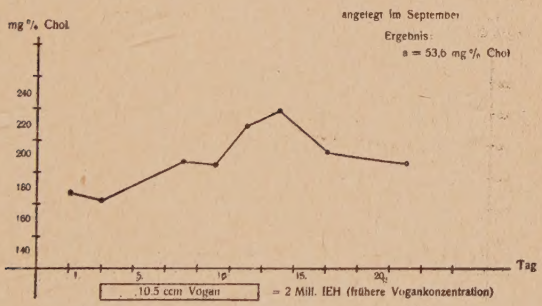
J. Sch. (34jähr. Mann) Arthritis chron.



Normale Krankenhauskost + Vogan

V.

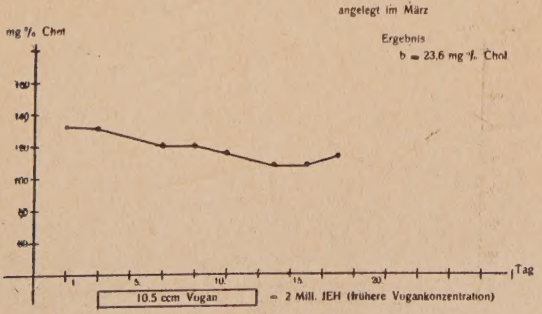
A. Ab. (28jähr. Mann) Neurot. Muskelatrophie



Normale Krankenhauskost + Vogan

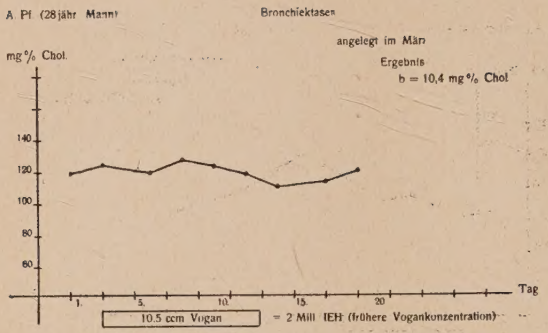
VI.

A. Un. (20jähr. Frau) Spastische Obstipationen — Neu.



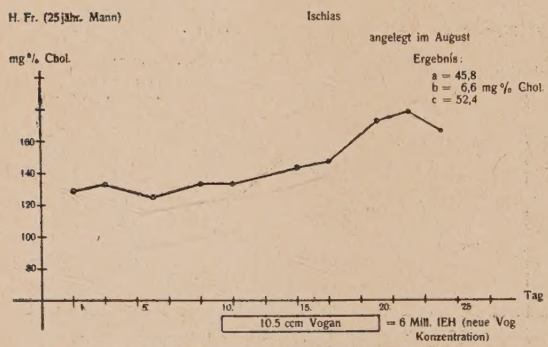
Plötzl. Übergang von normaler Krankenhauskost zu cholesterin-armer Kost + Vogan

VII.



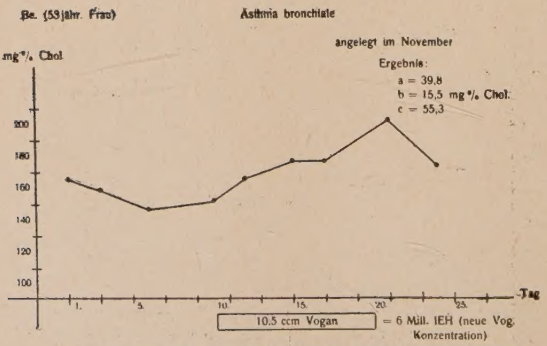
Plötzlicher Übergang von normaler Krankenhauskost zu cholesterin-armer Kost + Vogan

VIII.



Nach 9 Tagen cholesterin-armer Kost 10 Tage Vogan bei weiterer cholesterin-armer Kost

IX.



9 Tage Cholesterin-arme Kost. 10 Tage Vogan bei weiterer cholesterin-armer Kost.

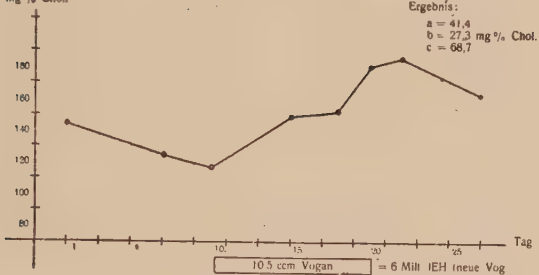
X.

S. Ro; (32jähr. Frau) Gen. Hypertonie

angelegt im September

mg % Chol.

Ergebnis:
a = 41,4
b = 27,3 mg % Chol.
c = 68,7



Nach 9 Tagen cholesterin-armer Kost Vogan bei weiterer cholesterin-armer Kost

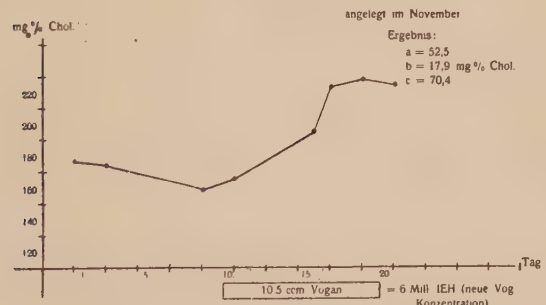
XI.

F St. (20jähr Frau) Asthma bronchiale

angelegt im November

mg % Chol.

Ergebnis:
a = 52,5
b = 17,9 mg % Chol.
c = 70,4



9 Tage Cholesterin-arme Kost, 10 Tage Vogan bei weiterer cholesterin-armer Kost

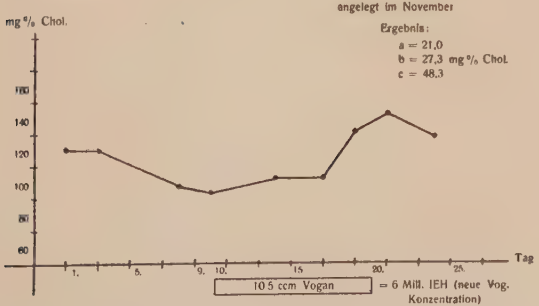
XII.

K Ge. (20jähr. Mann) Nieren- u Hoden-Tbc

angelegt im November

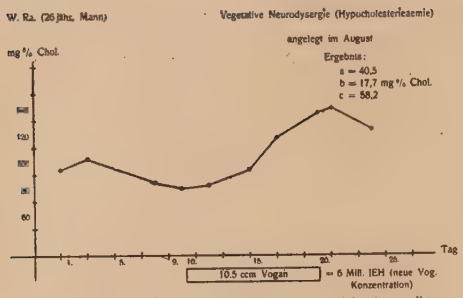
mg % Chol.

Ergebnis:
a = 21,0
b = 27,3 mg % Chol.
c = 48,3



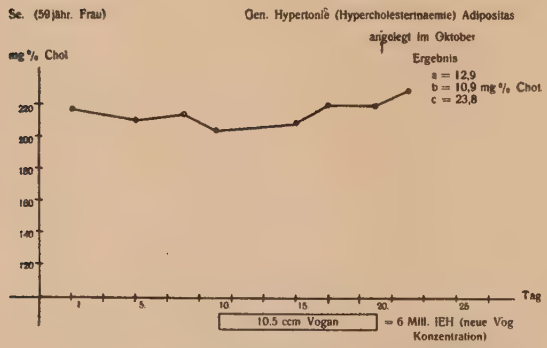
9 Tage Cholesterin-arme Kost, 10 Tage Vogan bei weiterer cholesterin-armer Kost

XIII.



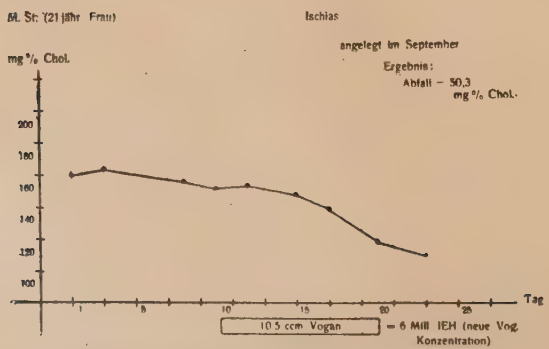
Nach 3 Tagen Cholesterin-armer Kost, 10 Tage Vogan bei weiterer cholesterin-armer Kost.

XIV.



10 Hungerkur. Nach 9 Tagen cholesterin-armer Kost 10 Tage Vogan bei weiterer cholesterin-armer Kost.

XV.



Nach 9 Tagen cholesterin-armer Kost – Vogan bei weiterer cholesterin-armer Kost

Auswertung der Kurven.

Der normale unbeeinflußte Cholesterinspiegel, der im Schrifttum durch verschiedene Messungsmethoden sehr verschieden angegeben wird, aber doch zwischen 120 und 190 mg % Cholesterin schwankt, *(Bürger 9c)*, lag bei unseren Kranken bei den im Herbst vorgenommenen Untersuchungen über 150 mg % Cholesterin, bei den im Frühjahr vorgenommenen Untersuchungen unter 150 mg % Cholesterin (Ausnahme nur Kurve 12). Da im Herbst infolge aufgefüllter Vitamindepots und im Frühjahr infolge des eingetretenen Vitaminmangels der Vitaminspiegel im Blut erhöht bzw. erniedrigt ist, und auch im Frühjahr (besonders März bis Mai) bei Säuglingen die meisten Avitaminosen auftreten *(Frank 26)*, liegt schon in dieser Beobachtung ein Hinweis auf den engen Zusammenhang zwischen dem Vitamin A und dem Cholesterinspiegel.

Interessant erscheint auch noch die Kurve 13 mit einer ausgesprochenen Hypocholesterinämie. Ihr Anstieg um 40,5 mg% Cholesterin zeigt, daß die Hypocholesterinämie unter Vogangaben den gleichen Ausmaßen der Schwankung unterworfen ist, wie der normale Cholesterinspiegel, im Gegensatz zu der in Kurve 14 bestehenden Hypercholesterinämie. Hierbei zeigt sich, daß die Hypercholesterinämie viel weniger durch exogene Momente (wie hier durch starke Vitamin-A-Zufuhr) beeinflußt wird. Ihr absoluter Anstieg beträgt nur 12,9 mg % Cholesterin, ihr Abfall unter Cholesterin-armer Nahrung nur 10,9 mg % Cholesterin.

Aus Versuchsreihe 1 und 3 geht eindeutig hervor, daß unter dem Einfluß von Vitamin A der Cholesterinspiegel eine deutliche Steigerung erfährt, eine Beobachtung, die eine Bestätigung der auf diesem Gebiet bestehenden Meinungen bedeutet. Schon die Tierversuche von *Domagk* und *Dobeneck (18)*, *Moll, Domagk* und *Laquer (42)* dann von *Jusatz (32)* und *Kusaka Senyi (34)* zeigten bei reichlichen Gaben von Vitamin A eine allgemeine Lipoidose im Reticulo-Endothel, in anderen Depotorganen und im Blutserum. Entsprechende Versuche beim Menschen, die vor allem von *Lasch (35)* und *Wendt (64a)* durchgeführt wurden, bestätigten diese Beobachtungen. — Ergänzend hierzu stellten *Collazo, Torres* und *Rodriguez (13)* in Tierversuchen bei Vitamin-A-Mangel im Serum eine Herabsetzung des Cholesterinspiegels fest. Auch wurde bei reichlichen Carotin- und Vitamin-A-Fütterungen festgestellt, daß die Leber als Bildungsstätte für Vitamin A aus seiner Vorstufe, dem Carotin *(Schneider* und *Widmann 56)* und als Hauptspeicherorgan für Vitamin A *(Debré 15; Simonnet 50)* die stärkste Anreicherung an Lipoiden, Cholesterin und Cholesterinestern zeigt. *(Moll, Domagk* und *Laquer 42)*. Diese Speicherung findet vor allem in den Sternzellen der Leber statt. Neue interessante Tierversuche von *Lasch* und

Roller (36) zeigen ergänzend hierzu, daß nach Blockierung des Reticulo-endothelialen Systems durch Thorotrast, Trypanrot, Trypanblau oder Eisenzucker, wobei selbst bei großen Dosen von Vitamin A die Speicherung des Vitamins gerade in der Leber ganz gering ist, die Fettansammlung histologisch völlig fehlt. Dabei fand man bei vergrößerten Kupfer'schen Sternzellen keinerlei Schädigung der Leberstruktur.

Diese Versuche weisen auf den engen physiologischen Zusammenhang zwischen dem Vitamin A und dem Cholesterinstoffwechsel in der Leber hin und zeigen, daß das Reticulo-Endothel und besonders die Sternzellen nicht nur Speicherorgane, sondern auch Hauptbildungsstätten des Cholesterins sind, obwohl im Prinzip in allen Körperzellen Cholesterin gebildet werden kann. Die Leber scheint aber darüber hinaus noch eine besondere Aufgabe zu haben und durch feinste Regulationsmechanismen *(Schally 53 b)* auf den Serum-Cholesterinspiegel zu wirken.

Daß das Vitamin A auf dem Weg über den Fett- und Cholesterinstoffwechsel in die innersekretorische Regulation eingreift, zeigen auch die Folgen der Vitamin-A-Behandlung beim Morbus Basedowi. Mit großen Dosen Vogan ist es gelungen, bei mittelschweren und leichten Hyperthyreosen Erfolge zu erzielen. *(Wendt 64c, 64d;* Dietrich 16). Hierbei zeigte sich, daß nicht nur die thyreotoxischen Symptome stark zurückgingen und der Grundumsatz geringer wurde *(Rappai 48)*, sondern auch ganz beträchtliche Gewichtszunahmen erzielt wurden, sodaß sogar Mastkuren durch Verabreichung von Vitamin A in großem Umfange durchgeführt werden konnten *(Abelin 1; Falta 24; Wendt 64e)*. Eine weitere interessante, vielleicht praktisch wichtige Anwendungsmöglichkeit dieser Ergebnisse, zeigen Versuche der Russen *Pawloff, Soldatenkoff* und *Kalla (45)*, die auf Grund von guten Versuchsergebnissen daran gehen wollen, bei mit Carotin-reicher Nahrung gefütterten Kühen eine gesteigerte Milch- bzw. Butterproduktion zu erzielen.

Wendt hat nun neuerdings festgestellt, daß bei dauernden reichlichen Vitamin-A-Gaben der erhöhte Cholesterinspiegel allmählich wieder zu normalen Werten absinkt und erklärt die anfänglich beobachtete Hypercholesterinämie als Folge einer Drosselung der Fettverbrennung, bzw. Fettverwertung *(Wendt 64f)*. Dies spräche keinesfalls gegen die oben erwähnte feine innersekrotorische Regulation des Cholesterinspiegels (auch Wendt vermutet hier eine endokrine Steuerung), die durch extreme exogene Momente einige Zeit aus dem Gleichgewicht gebracht, unter den neuen Bedingungen normale Verhältnisse schafft. Andererseits wären damit auch die nur vorübergehenden Erfolge erklärt, die wir an unserer Klinik bei Behandlung von Thyreotoxikosen mit Vitamin A beobachtet haben.

Versuchsreihe 3 ergibt außerdem nach weitmöglichster Einschränkung der Cholesterinzufuhr ein Absinken der Cholesterinwerte

und vorübergehendes Verbleiben auf dieser Höhe. Erst nach ungefähr 10—12 Tagen und nachdem Vogan gegeben worden war, steigen die Werte wieder an. Ganz allgemein geht daraus hervor, daß bei genügendem Nahrungscholesterin der Cholesterinbedarf aus der Nahrung gedeckt wird, daß aber bei Mangel oder gänzlichem Fehlen von Nahrungscholesterin der Körper selbst das notwendige Cholesterin synthetisiert, also eine negative Bilanz aufweist. Allerdings muß an Hand unserer Versuchsergebnisse — und hier ist

die Versuchsreihe 2 mit von wesentlicher Bedeutung — festgestellt werden, daß bei vorheriger normaler Kost und plötzlicher Umstellung auf Cholesterin-arme Kost ein größerer Zeitraum (10—14 Tage) verstreicht, bis die Synthese voll im Gang ist, selbst wenn von Anfang an Vogan gegeben wird. Diese lange Zeit ist wohl auch zum Teil auf die zuerst einsetzende Mobilisierung der vorhandenen Cholesterin-Depots zurückzuführen. —

In der einschlägigen Literatur wird heute allgemein die Möglichkeit der negativen Bilanz des Cholesterins bejaht. Beim Kind (wachsender Organismus) ist sie in jedem Fall negativ, beim Erwachsenen nur unter Cholesterin-Mangel. Bei normaler gemischter Kost dagegen zeigt der erwachsene Organismus eine positive Cholesterin-Bilanz. (*Beumer 3a; Thannhauser 60; Wacker* und *Beck 62; Schally 53a*).

Eine Ausnahme bildet die Kurve 15, die nicht ohne weiteres erklärlich ist. Ganz im Gegensatz zu den übrigen Kurven hält der Abfall der Cholesterin-Werte, der bei der Cholesterin-armen Kost eingesetzt hat, nach 10—14 Tagen weiter an und läßt sich auch durch Vogangaben nicht in anderem Sinne beeinflussen. Entweder handelt es sich hier um eine noch ungeklärte innersekretorische Störung, wahrscheinlicher aber ist die Beeinflussung des Cholesterinspiegels durch einen Infekt, der zur Zeit des Versuchs bestand. Es handelte sich um Zahnwurzelgranulome und eine aufgeflackerte chronische Tonsillitis, die eine Zahnbehandlung und eine Tonsillektomie gleich nach Abschluß des Versuchs nötig machten. Diese Kurve 15 gibt Veranlassung, auf die Frage des Zusammenhangs von Vitamin A, Cholesterinspiegel und fieberhaften Erkrankungen einzugehen; obwohl es sich nur um eine einzige Beobachtung handelt, scheint die Berechtigung dazu doch gegeben zu sein, denn es dürfte eine große Seltenheit sein, gerade im Verlauf eines solchen Versuchs eine fieberhafte Krankheit hinsichtlich ihres Einflusses auf den Cholesterin-Haushalt beobachten zu können.

Schon zu Anfang der Vitamin-Forschung war in Tierversuchen beobachtet worden, daß Vitamin-A-frei ernährte Ratten verminderte Widerstandsfähigkeit gegen künstlich gesetzte Infektionen zeigten (*Boynton* usw. *7*). Auch konnten stärkere Anfälligkeit bei Spontaninfektionen von *Green* und *Mellanby (28a)* beobachtet werden. Mangel an A-Vitamin ergab weiter geringen Widerstand gegen Infek-

tionen mit Paratyphus *(Lassen 37)*, Milzbrand *(Werkmann 65)*, Tuberkelbazillen und Pneumokokken *(Szulc-Kolodziepka 52)*. Ergänzend hierzu wurde beobachtet, daß durch Darreichung von Vitamin A die Widerstandsfähigkeit gegen die verschiedensten Infektionen gehoben wird, so von *Torrance (61)* bei Diphtherie im Tierversuch, *Donaldson (19)* bei Pneumonie, *Ellison (22)* bei Masern, *Erben (23)* bei Säuglingen mit katarrhalischen Infekten, *Finkelstein (25)* bei Tuberkulose, *Green* und *Mellanby (28 b)* bei Puerperal-Sepsis und anderen schweren Infekten.

Nun haben aber Versuche über die baktericide Wirkung des Vitamins A keinen Anhalt dafür gegeben, daß das Vitamin als solches den baktericiden Index erhöht hätte, also einen direkten Antikörper gegen Infektionen darstellen würde *(Jusatz* und *Hanke 33* und dort zitiert Harris). Im Gegensatz dazu steht eine neue italienische Arbeit *(Peloso 46)*, bei der durch Vitamin-A-Gaben im Blutserum eine erhöhte baktericide Wirkung gegen Typhusbazillen festgestellt wurde. Trotzdem läßt sich auch hier kein unmittelbarer Zusammenhang zwischen Vitamin A und der Baktericität ableiten und so drängt sich, besonders auf Grund von anderen Beobachtungen, die am Cholesterinspiegel unter dem Einfluß von Vitamin A gemacht wurden, die Frage auf, ob das Vitamin nicht auf dem Weg über den Fett- bzw. Cholesterinstoffwechsel einen günstigen Einfluß auf den Krankheitsverlauf ausübt.

Schwankungen des Cholesterinspiegels bei akuten und besonders bei chronischen Infektionen werden von vielen Autoren bestätigt und zwar in dem Sinne, daß bei Infektionskrankheiten je nach Schwere des Verlaufs bei Tieren und beim Menschen mehr oder weniger niedrige Cholesterinwerte im Serum festgestellt wurden, die in der Zeit der Rekonvaleszenz wieder anstiegen, ja sogar den normalen Cholesterinwert vorübergehend überstiegen. Solches Verhalten stellten *Henes (30)* bei verschiedenen fieberhaften Erkrankungen, *Warnecke (63)*, *Schemensky* und *Mangowsky (54)* bei Tuberkulose, *Frola (27)* bei Typhus, *Simonetti (49)* bei Diphtherie, *Bugnard (11)* und *Stern (58)* bei Scharlach, *Schally (53 c)* bei Lymphogranulomatose, *Mazzeo (41)* bei verschiedenen Erregern im Tierversuch fest.

Die Frage war nun, ob es sich bei der offenbar starken Abnahme an Cholesterin um den Verbrauch eines Antikörpers handelt. *(Bürger (9 d)* und *Mazzeo (41)* vermuteten zuerst auch Zusammenhänge mit der durch die Krankheit bedingten Appetitlosigkeit und geringeren Nahrungsaufnahme). Versuche in dieser Richtung stellte *Beumer (3 b)* an, der nach reichlicher Cholesterinfütterung bei Meerschweinchen eine Verminderung der Wirkung der Diphtherietoxine feststellen konnte. — *Leupold* und *Bogendörfer (40)* hatten neben denselben Erfolgen gegen Diphtherietoxine auch solche bei mit Pneumokokken und Pyocyaneus infizierten Mäusen beobachtet. Wahr-

scheinlich sind die Angaben des Italieners *Peloso* auch in dieser Richtung zu werten, und die Verabreichung von Vitamin A hat auch dort erst über die Hypercholesterinämie ihre Wirkung gegen die Typhusbazillen entwickelt. *Dold* und *Rhein (17)* stellten durch Schütteln von Bakterien in gelöstem freiem Cholesterin einen gewöhnlichen Anaphylatoxinversuch an und konnten eine Abschwächung der Bakterien nachweisen. *Dorbath* und *Horster (20)* machten ähnliche Beobachtungen, glauben aber, daß nur geringe Cholesterinmengen wirksam werden und daß das Mengenverhältnis zu den Lecithinen dabei eine wesentliche Rolle spielt.

Borberg (6), *Leupold* und *Bogendörfer*, *Dold* und *Rhein (17)* und *Hurxthal (31)* nahmen daraufhin an, daß es sich beim Cholesterin um die Wirkung einer giftbindenden, anaphylatoxinartigen Substanz handle, während *Beumer* nur an eine günstige Beeinflussung der Immunkörperbildung und eine unspezifische Umstellung des Organismus denkt. Neuerdings ist auch *Lavergue (39)* auf Grund eigener Versuche zu dieser Ansicht gekommen.

Zusammenfassung.

1. Es wurde gezeigt, daß der Cholesterinspiegel durch reichliche Vogangaben im Sinne einer Hypercholesterinämie beeinflußbar ist. Hierbei hat die Leber eine wichtige, wahrscheinlich endokrin regulierende Aufgabe.

2. Bei Cholesterin-armer Kost stellt sich der menschliche Körper, der normalerweise seinen Cholesterin-Bedarf aus der Nahrung deckt, im Verlauf von 10—14 Tagen allmählich auf Cholesterin-Synthese um.

3. Bei Infektionen kommt dem Vitamin A keine direkte Antikörperwirkung zu. Dagegen vermag es über das Cholesterin, das vielleicht eine direkt giftbindende, anaphylatoxinartige Substanz ist, sicher aber zu einer unspezifischen Umstellung des Organismus und einer gesteigerten Immunkörperbildung anregt, einen gewissen günstigen Einfluß auf den Verlauf der Infektionen zu nehmen.

Literatur-Verzeichnis.

1. Abelin (Zeitschr. Vit.forschg. 4, S. 120, 1935).
2. Autenrieth und Funk (Mü. med. Wo. 23, S. 1243, 1913).
3a. Beumer (Z. f. exp. Med. 35, S. 328, 1923).
3b. Beumer (Z. Kinderheilk. 35, S. 298, 1923).
4. Bohn und Bickenbach (Zeitschr. d. ges. exp. Med. 71, S. 566, 1930).
5. Bomskow (Arch. f. Kinderheilk. Bd. 102, Heft 3).
6. Borberg (Saponinentgiftung Skand. Arch. Physiol. (Berlin und Leipzig) 32, 1915).
7. Boynton, Lyman und Bratford (Journ. of Nutrition Bd. 4, S. 323—329, zit. n. Schneider in Mercks Jahresbericht 1934).
8. Bromard (Rass. Clin. 35, 226—230, 1936, zit. n. KZB 87, S. 679).
9a. Bürger (Erg. inn. Med. und Kinderheilk. Bd. 34, S. 610, 1928).
9b. Bürger (Berl. klin. Wo. Nr. 3, 1903).
9c. Bürger (Erg. inn. Med. und Kinderheilk. Bd. 34, S. 623, 1928).
9d. Bürger (Erg. inn. Med. und Kinderheilk. Bd. 34, S. 690, 1928).
10. Bürger und Habs (Zeitschr. exp. Med. 56, S. 640, 1927).
11. Bugnard (C. r. Soc. Biol. Paris 102, 369, 1929, zit. n. Schally Erg. inn. Med. und Kinderheilk. Bd. 50, 1936).
12. Catel (Mü. med. Wo. S. 1797, 1937).
13. Collazo, Torres und Rodriguez (Klin. Wo. Nr. 47 S. 1678, 1934).
14a. Cook (Biochemic. J. 30, S. 1630—36, 1936 zit. KZB 89, S. 107).
14b. Cook (Biochemic. J. 31, S. 410—15, 1937, zit. KZB 90, S. 552).
15. Debré und Busson (Comptes rendus des séances de la Société de Biologie, Bd. 114, S. 1297, 1933, zit. n. Schneider, Mercks Jahresbericht 1934).
16. Dietrich (Mü. med. Wo. Nr. 8, S. 313, 1936).
17. Dold und Rhein (Z. Imm. Forschg. 20, 520, 1914).
18. Domagk und Dobeneck (Virchow Arch. 290, 385, 1933).
19. Donaldson (J. amer. med. Assoc. Nr. 24, 98, 1932, zit. n. Jusatz, D. med. Wo. S. 573, 1934).
20. Dorbath und Horster (D. Arch. f. klin. Med. 178, 289, 1935).
21a. Drigalsky (Klin. Wo. Heft 8, S. 308, 1933).
21b. Drigalsky (Zeitschr. f. Vit.forschg. Bd. 3 S. 37, 1934).

22. Ellison (Brit. med. 2, S. 708, 1932, zit. n. Jusatz, D. med. Wo. S. 573, 1934).
23. Erben (D. med. Wo. S. 954, 1933).
24. Falta (Mü. med. Wo. S. 504, 1936).
25. Finkelstein (Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 29, S. 699, zit. n. Jusatz, D. med. Wo. S. 573, 1934).
26. Frank (Erg. inn. Med. und Kinderheilk. Bd. 38, S. 677, 1930).
27. Frola (Policlinico, soz. Med. 14, 376, 1933, zit. n. Schally Erg. inn. Med. und Kinderheilk. Bd. 50, 1936).
28a. Green und Mellanby (Brit. med. J. 2, S. 691, 1928, zit. n. Jusatz, D. med. Wo. S. 573, 1934).
28b. Green und Mellanby (Brit. med. J. 1, S. 984, 1929, zit. n. Jusatz, D. med. Wo. S. 573, 1934).
29. Heinlein (Z. f. exp. Med. 91, 638, 1933).
30. Henes (Arch. f. klin. Med. 111, 122).
31. Hurxthal (Ann. int. Med. 9, S. 717—27, 1935, zit. n. KZB 85 S. 580).
32. Jusatz (Klin. Wo. S. 95, 1934).
33. Jusatz und Hanke (D. med. Wo. S. 574, 1934).
34. Kusaka Senyi (Japan. J. of Gastroenterologie 5, 31, 1933, zit. n. Lasch, Klin. Wo. Nr. 2, S. 1534, 1934).
35. Lasch (Klin. Wo. Nr. 2, S. 1534, 1934).
36. Lasch und Roller (Klin. Wo. 2, S. 1630—37, 1936).
37. Lassen (Z. Immun.forschg. 73, S. 221, 1931/32).
38. Lauber (Bruns Beitr. 3, S. 158, 1933).
39. Lavergue (Revue d' Immunol. 2, 165—189, 1936, zit. n. KZB 86, S. 427).
40. Leupold und Bogendörfer (Dtsch. Arch. Klin. Med. 1922).
41. Mazzeo (Ann. Igiene 41, 381, 1931, zit. n. Schally, Erg. inn. Med. und Kinderheilk. Bd. 50, 1936).
42. Moll, Domagk und Laquer (Klin. Wo. 465, 1933).
43. Mühlbeck, Kaufmann und Wolff (Biochem. Zeitschr. 246, S. 229, 1933).
44. Okana (C. r. Soz. Biol. Paris 120, S. 267—269, 1935, zit. n. KZB 85, S. 167).
45. Pawloff, Soldatenkoff und Kalla (Fiziol. Z. 21, S. 283—292 und engl. Zus.fassg. 292, 1936 zit. n. KZB 90, S. 158).
46. Peloso (Atti. Soc. Med. chin. Padova ecc. 14, 567—576, 1937, zit. n. KZB 90, S. 484).
47. Putschinsky (Bull. soc. Chin. biol. Paris 17, S. 1836 bis 1844, 1935, zit. n. KZB 85, S. 577).
48. Rappai und Rosenfeld (Pflügers Arch. 236, 464—470, 1936).

49. Simonetti (Riv. chin. Pediater 29, 1048, 1931, zit. n. Schally, Erg. inn. Med. und Kinderheilk. 50, 1936).
50. Simonnet, Busson und Asselin (Comptes rendus des séances de la société de Biologie Bd. 109, S. 182, 1931, zit. n. Schneider, Mercks Jahresbericht 1934).
51a. Sperry (J. of Biol. Chem. 117, S. 391—395, 1937, zit. n. KZB 90, S. 18).
51b. Sperry (J. of Biol. Chem. 114, S. 125—133, 1936, zit. n. KZB 88, S. 328).
52. Szulc-Kolodziepka (C. r. Soc. biol. 112, 1933, S. 595, zit. n. Jusatz D. med. Wo. S. 573, 1934).
53a. Schally (Erg. inn. Med. und Kinderheilk. Bd. 50, S. 525, 1936).
53b. Schally (Erg. inn. Med. und Kinderheilk. Bd. 50, S. 502, 1936).
53c. Schally (Erg. inn. Med. und Kinderheilk. Bd. 50, S. 523, 1936).
54. Schemensky und Mangowsky (Zentralbl. f. exp. Med. 85, 329, 1932).
55. Schneider (aus Mercks Jahresbericht 1934).
56. Schneider und Widmann (Klin. Wo. Nr. 42, S. 1497, 1934).
57. Schönheimer (1.—4. Mitteilg. Hoppe-Seylers Zeitschr. 180, 1—37, 1929).
58. Stern (Z. Kinderheilk. 25, 129, 1920).
59. Strauss (Beitr. Path. Anat. 94, S. 345—352, 1934).
60. Thannhauser (D. Arch. f. klin. Med. Bd. 141, 1923).
61. Torrance (Americ. J. of Hygiene Bd. 18, S. 375—392, zit. n. Schneider in Mercks Jahresbericht 1934).
62. Wacker und Beck (Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 27, 1921).
63. Warnecke (Z. Tbc. 56, 137, 1930).
64a. Wendt (Klin. Wo. Nr. 1, S. 9, 1935).
64b. Wendt (Erg. inn. Med. 42, 213, 1932).
64c. Wendt (Mü. med. Wo. Nr. 29, S. 1160, 1935).
64d. Wendt (Mü. med. Wo. Nr. 1, S. 313—314, 1936).
64e. Wendt (Mü. med. Wo. Nr. 1, S. 808, 1936).
64f. Wendt (D. med. Wo. Nr. 2, S. 1213—15, 1936).
65. Werkmann (J. inf. Dis. 32, S. 255, 1923, zit. n. Jusatz, D. med. Wo. S. 573, 1934).
66. Wieland (Mü. med. Wo. Nr. 21, S. 777, 1934).

Zum Schluß möchte ich Herrn Prof. Dr. Bock für die Ueberlassung des Themas und die freundlichen Ratschläge bei der Ausarbeitung herzlich danken.

Lebenslauf.

Am 25. 6. 07 wurde ich, Rudolf Schelling, in Stuttgart als Sohn des jetzigen Reichsbahnoberrats W. Schelling (z. Zt. Tuttlingen) geboren.

1914 Eintritt in die Volksschule in Pforzheim. Dort besuchte ich auch die Oberrealschule bis 1922. Nach Versetzung meines Vaters nach Schorndorf kam ich in die dortige Realschule und legte hier im Jahre 1924 die Einjährigen-Prüfung ab. Dann Realgymnasium Schwäb. Gmünd und Oberrealschule Ludwigsburg bis zum Abitur im Frühjahr 1927.

Im Sommer 1927 war ich 5 Monate lang als Baupraktikant bei der Fa. Wolfer u. Göbel, Eßlingen beschäftigt. Ab Wintersemester 1927/28 bis Ende Sommersemester 1928 studierte ich an der Technischen Hochschule München Bau-Ingenieurwesen, dann Rechtswissenschaft an den Universitäten Tübingen und Berlin.

Seit Wintersemester 1932/33 studierte ich in Tübingen Medizin. Im Herbst 1934 bestand ich das Physikum und im Sommer 1937 das Medizinische Staatsexamen.

8 Monate meiner Medizinal-Praktikantenzeit verbrachte ich an der Medizinischen Universitätsklinik (Poliklinik) Tübingen und bin z. Zt. als Medizinalpraktikant am Staatlichen Gesundheitsamt Tübingen tätig.